

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REG. NO. PCT/PTO 19 APR 2005

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 13 OCT 2004

WIPO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PCT1911FZw	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/10723	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26.09.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23.10.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N15/30		
Anmelder RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.


2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 13.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schulz, R Tel. +31 70 340-4381



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

Beschreibung, Seiten

1-19 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1/5-5/5 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung, Seiten:
 - ☐ Ansprüche, Nr.:
 - ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/10723**

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1 - 17 |
| | Nein: Ansprüche |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1 - 17 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1 - 15 |
| | Nein: Ansprüche: 16, 17 |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- 1 Bei der der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegenden Erfindung handelt es sich um einen rekombinantes Vaccinia-Virus, welches als Impfstoff zur Immunisierung gegen Malaria eingesetzt werden kann. Dabei wird der Vaccinia-Stamm MVA (Modifiziertes Vaccinia Virus Ankara) bevorzugt zur Expression des Hauptoberflächenproteins von Merozoiten (MSP-1) bzw. Fragmenten oder Mutanten desselben verwendet.
- 2 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
 - D1: Yang, S. et al. (1997) Addition of the MSA1 signal and anchor sequence to the malaria merozoit surface antigen 1 C-terminal region enhances immunogenicity when expressed by recombinant vaccinia virus. Vaccine 15, No. 12/13, p. 1303 - 1313.
 - D2: US 6.214.353 (Paoletti et al. 10.04.2001)
 - D3: Schneider, J. (1998) Enhanced immunogenicity for CD8+ T cell induction and complete protective efficacy of malaria DNA vaccination by boosting with modified vaccinia virus Ankara. Nature medicine 4, No. 4, p. 397 - 402.
 - D4: Ober, T. B. et al. (2002) Immunogenicity and safety of defective vaccinia virus Lister: comparison with modified vaccinia virus Ankara. J. Virol. 76, No. 15, p. 7713 - 7723.
 - D5: DE 19640817 (Prof. Dr. B. Herrmann)
- 3 **NEUHEIT** (Art. 33 (1)(2) PCT)
 - 3.1 Im Hinblick auf den Stand der Technik erscheint der Gegenstand der Ansprüche 1 - 17 neu zu sein und damit den Erfordernissen gemäss Art. 33 (1)(2) PCT zu entsprechen: keines der oben aufgeführten Dokumente beschreibt ein rekombinantes auf dem MVA-Stamm basierendes Vaccinia-Virus, welches Sequenzen enthält, die für das MSP-1 Protein bzw. Teile oder Mutanten desselben kodieren.
 - 3.1.1 D1 beschreibt Nucleotidsequenzen, die 4 C-terminale Fragmente des *Plasmodium falciparum* Merozoiten Hauptoberflächenantigens 1 kodieren und, welche mit bzw.

ohne Signalsequenzen, die die Sekretion bzw. Membranverankerung der entsprechenden Peptide bedingen, in die Thymidinkinaseregion eines wildtypischen Vaccinia Virus (WR) inseriert wurden und ausserdem unter der Kontrolle eines starken Promoters stehen (S. 1304, linke Spalte, vorletzter Absatz - S. 1307, linke Spalte, 3. Absatz; Fig. 1). Diese Fragmente wurden in Zellen, welche mit den rekombinierten Viren transfiziert worden waren, exprimiert und deren intrazelluläre Lokalisation untersucht (S. 1308, linke Spalte, 2. Absatz - rechte Spalte, 1. Absatz; Fig. 3). Darüberhinaus wurde die Immunantwort (Antikörperproduktion) von Mäusen bzw. Kaninchen, die mit den rekombinanten Viren geimpft worden waren, untersucht (S. 1307, rechte Spalte, 2. Absatz - S. 1310, linke Spalte; Fig. 4, Fig. 5). Die Autoren von D1 diskutieren die Verwendung des von ihnen verwendeten Vaccinia Virus im Hinblick auf immunschwache Individuen und erwähnen den hoch attenuierten MVA-Stamm, der sich in verschiedenen Modellsystemen als gleichwertig gegenüber replikationskompetenten Vaccinia Viren erwiesen hat (S.1311, rechte Spalte, letzter Absatz).

- 3.1.2 D2 offenbart ein rekombinantes Vaccinia Virus (vP679) zur Expression des *Plasmodium falciparum* Hauptoberflächenantigens (MSA-1), d.h. des vollständigen Proteins (Bsp. 2) oder Teile desselben (Bsp. 4: gp42; Bsp. 5: gp83). Die rekombinanten Vaccinia Viren wurden zur Immunisierung von Kaninchen eingesetzt (Bsp. 2; Anspruch 1).
- 3.1.3 D3 beschreibt vergleichende Studien, welche mit dem Ziel durchgeführt wurden, das Schutzvermögen verschiedener Kombinationen von aufeinanderfolgenden Immunisierungen von Mäusen mit Plasmid-DNA und/oder rekombinanten Vaccinia Viren (WR, MVA) zu analysieren. Bei den Antigenen handelte es sich um das aus *Plasmodium berghei* (Pb) stammende CSP oder TRAP. Die Vorteile des Boostens mit MVA gegenüber WR oder Plasmid-DNA werden diskutiert (S. 398, linke Spalte, 3. Absatz, S. 400, Tabelle 2).
- 3.1.4 Das Dokument D4 beschreibt eine Studie, die mit dem Ziel durchgeführt wurde, verschiedene defekte Vaccinia Virus Stämme im Bezug auf deren Immunogenität bzw. Sicherheit vergleichen zu können.
- 3.1.5 D5 offenbart u.a. ein Verfahren zur Herstellung von AT-reichen Genen.

4 ERFINDERISCHE TÄTIGKEIT (Art. 33 (1)(3) PCT)

- 4.1 D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart ein rekombinantes Vaccinia Virus, welches eine Nukleinsäure, die für ein Fragment des *Plasmodium falciparum* MSA-1 Proteins kodiert, enthält (s. 3.1.1.), von dem sich der Gegenstand des Anspruchs 1 dadurch unterscheidet, dass es sich um ein rekombinantes Virus auf MVA-Basis handelt.
- 4.2 Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit darin gesehen werden, dass ein verbessertes d.h. sichereres rekombinantes Vaccinia Virus zur Expression des entsprechenden Antigens zur Verfügung gestellt wird.
- 4.3 Die in Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung, d.h. rekombinantes Vaccinia Virus auf MVA-Basis kann aus folgenden Gründen nicht als erfinderisch im Sinne Art. 33 (3) PCT betrachtet werden:
 - 4.3.1 Die Autoren von D1 diskutieren bereits die Verwendung des von ihnen verwendeten Vaccinia Virus vergleichend mit dem hoch attenuierten MVA-Stamm, insbesondere im Hinblick auf immunschwache Individuen (s. 3.1.1.). MVA hat sich inzwischen zu etwas, das die Autoren von D4 als "gold standard" rekombinanter Vaccinia Viren bezeichnen, entwickelt (D4, Abstrakt) und es erscheint daher naheliegend, dass der Fachmann MVA zur Expression von MSP-1 oder entsprechender Fragmente heranziehen würde. Auch aus D3 sind die Vorzüge des MVA-Stammes gegenüber Plasmid-DNA bzw. einem wildtypischen Vaccinia Virus bereits bekannt (s. 3.1.3.).
- 4.4 Die abhängigen Ansprüche 2 - 17 enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in Bezug auf Neuheit bzw. erfinderische Tätigkeit erfüllen. Die Gründe dafür sind die folgenden:
 - 4.4.1 Die in der vorliegenden Anmeldung verwendeten MSP-1 Proteine des Isolats 3D7 bzw. des FCB1-Stammes werden, da keine besonderen und / oder unerwarteten Effekte, die mit deren Verwendung verbunden sind, beschrieben werden, lediglich als weitere von mehreren naheliegenden Möglichkeiten, aus denen der Fachmann ohne erfinderisches Zutun den Umständen entsprechend auswählen würde, um die gestellte Aufgabe zu lösen, angesehen.
 - 4.4.2 Die in Anspruch 3 genannten Fragmente des MSP-1 Proteins sind im Stand der

Technik bekannt (D2, s. 3.1.2) und es erscheint daher naheliegend, sie zur Herstellung eines rekombinanten Vaccinia-Virus auf MVA-Basis zu verwenden. Da dem Gegenstand des Anspruchs 3 keine erfinderische Tätigkeit zugrunde zu liegen scheint, erfüllt er nicht die Erfordernisse des Art. 33 (3) nicht erfüllt.

- 4.4.3 Wie oben ausgeführt (s. 3.1.1.) beschreibt D1 bereits MSA-1 Fragmente, die unter der Kontrolle eines Promoters stehen und in ein Vaccinia Virus inseriert sind. Diese Fragmente umfassen ausserdem Signalsequenzen welche zur Sekretion oder Membranverankerung des entsprechenden Peptids führen. Demnach kann der Gegenstand der Ansprüche 4 und 6 - 10 nicht als erfinderisch im Sinne Art. 33 (3) PCT angesehen werden.
- 4.4.4 Da D5 bereits ein Verfahren zur Herstellung einer exprimierbaren DNA-Sequenz deren AT-Gehalt gegenüber der natürlich vorkommenden Sequenz reduziert ist (S. 3, Zeile 51 - 53; S. 4, Zeile 38 - 42, Zeile 55 - 58; S. 6, Zeile 7 - 12 , Ansprüche 3, 36) und dadurch stabilisiert ist, offenbart, wird davon ausgegangen, dass der Fachmann zur Lösung des hier vorliegenden Problems, d.h. der Expression einer AT-reichen Sequenz, das im Stand der Technik vorhandene Fachwissen auf seinen spezielle Frage hin anwenden und so zu der in Anspruch 5 vorgeschlagenen Lösung gelangen würde, ohne dabei erfinderisch tätig zu sein.
- 4.4.5 Da D1 ausserdem ein Verfahren zur Herstellung des rekombinanten Vaccinia Virus offenbart, kann auch dem Gegenstand der Ansprüche 11 und 12 keine erfinderische Tätigkeit im Sinne Art. 33 (3) PCT zuerkannt werden.
- 4.4.6 Die rekombinanten Vaccinia Viren aus D1 wurden zur Immunisierung von Mäusen und Kaninchen verwendet (s. 3.1.1.) und somit werden auch vom Gegenstand der Ansprüche 13 - 17 die Erfordernisse des Art. 33 (3) nicht erfüllt.
- 4.5 Im Hinblick auf die oben dargelegten Ausführungen, lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Ansprüche 1 - 17 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen scheinen und dass diese Ansprüche daher den Erfordernissen des Art. 33 (1) nicht entsprechen.
- 4.6 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 16 and 17 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von

Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

5 KLARHEIT (Art. 6 PCT)

- 5.1 Aus der Beschreibung (S. 6, letzter Absatz - S. 7, 2. Absatz) wird nicht deutlich, ob die in Anspruch 2 verwendeten Bezeichnungen "3D7" bzw. "FCB-1" für die entsprechenden Vaccinia Virus Stämme im Fachgebiet allgemein anerkannt sind oder nicht. Sie scheinen somit nicht den Erfordernissen der Regel 10.1 e) PCT zu entsprechen.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

Rec'd PCT/PTO

19 APR 2005
PCT/EP2003/010723



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT1911-031/di	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/010723	International filing date (day/month/year) 26 September 2003 (26.09.2003)	Priority date (day/month/year) 23 October 2002 (23.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/30		
Applicant RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 26 April 2004 (26.04.2004)	Date of completion of this report 13 October 2004 (13.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/010723

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-19 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-17 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages _____ 1/5-5/5 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims	16, 17	NO

2. Citations and explanations

1. The invention claimed by the present application relates to a recombinant vaccinia virus that can be used as a vaccine for immunization against malaria. Here the MVA strain (modified vaccinia virus Ankara) of vaccinia is preferred for expressing the main surface protein of merozoites (MSP-1) and fragments or mutants thereof.

2. Reference is made to the following documents:

D1: Yang, S. et al. (1997): Addition of the MSA1 signal and anchor sequence to the malaria merozoite surface antigen 1 C-terminal region enhances immunogenicity when expressed by recombinant vaccinia virus. Vaccine 15, No. 12/13, pages 1303-1313

D2: US 6.214.353 (Paoletti et al. 10 April 2001)

D3: Schneider, J. (1998): Enhanced immunogenicity for CD8+ T cell induction and complete protective efficacy of malaria DNA vaccination by boosting with modified vaccinia virus Ankara. Nature Medicine 4, No. 4, pages 397-402

D4: Ober, T. B. et al. (2002): Immunogenicity and safety of defective vaccinia virus Lister: comparison with modified vaccinia virus Ankara.

J. Virol. 76, No. 15, pages 7713-7723

D5: DE 19640817 (Prof. Dr. B. Herrmann)

3. **NOVELTY** (PCT Article 33(1) and (2))

3.1. In view of the prior art, the subject matter of claims 1-17 appears to be novel and thus to satisfy the requirements of PCT Article 33(1) and (2): none of the documents listed above describes a recombinant vaccinia virus based on the MVA strain that contains sequences which code for the MSP-1 protein and fragments or mutants thereof.

3.1.1. Document D1 describes nucleotide sequences that code for 4 C-terminal fragments of the *Plasmodium falciparum* merozoite main surface antigen 1 and that were inserted into the thymidine kinase region of a wild-type vaccinia virus (WR), with or without signal sequences that determine the secretion and membrane anchoring of the corresponding peptides, and that are also under the control of a strong promoter (page 1304, left-hand column, penultimate paragraph to page 1307, left-hand column, third paragraph; figure 1). These fragments were expressed in cells that had been transfected with the recombinant viruses and their intracellular localization was examined (page 1308, left-hand column, second paragraph to right-hand column, first paragraph; figure 3). In addition, the immune response (production of antibodies) of mice and rabbits that had been immunized with the recombinant viruses was studied (page 1307, right-hand column,

second paragraph to page 1310, left-hand column; figures 4 and 5). The authors of document D1 discuss the use of the vaccinia virus they utilized in the context of individuals with weakened immune systems, and they mention the highly attenuated MVA strain, which has been shown in various model systems to be equivalent to replication-competent vaccinia viruses (page 1311, right-hand column, final paragraph).

3.1.2. Document D2 discloses a recombinant vaccinia virus (vP679) for expressing the *Plasmodium falciparum* main surface antigen 1 (MSA-1), i.e. the entire protein (example 2) or fragments thereof (example 4: gp42; example 5: gp83). The recombinant vaccinia viruses were used to immunize rabbits (example 2; claim 1).

3.1.3. Document D3 describes comparative studies that were carried out with the goal of analyzing the protective ability of various combinations of consecutive immunizations of mice with plasmid DNA and/or recombinant vaccinia viruses (WR, MVA). The antigens involved are CSP or TRAP originating from *Plasmodium berghei* (Pb). The advantages of boosting with MVA rather than WR or plasmid DNA are discussed (page 398, left-hand column, third paragraph; page 400; table 2).

3.1.4. Document D4 describes a study carried out with the goal of comparing various defective vaccinia virus strains with regard to their immunogenicity and safety.

3.1.5. Document D5 discloses *inter alia* a method for producing AT-rich genes.

4. INVENTIVE STEP (PCT Article 33(1) and (3))

- 4.1. Document D1, which is considered the closest prior art, discloses a recombinant vaccinia virus containing a nucleic acid that codes for a fragment of the *Plasmodium falciparum* MSA-1 protein (see paragraph 3.1.1), from which the subject matter of claim 1 differs in that it relates to a recombinant virus based on MVA.
- 4.2. The problem to be solved by the present invention can thus be seen as that of providing an improved, i.e. safer, recombinant vaccinia virus for the expression of the corresponding antigen.
- 4.3. The solution proposed in claim 1 of the present application, namely a recombinant vaccinia virus based on MVA, cannot be considered inventive within the meaning of PCT Article 33(3) for the following reasons:
- 4.3.1. The authors of document D1 have already discussed the use of the vaccinia virus they utilized in comparison with the highly attenuated MVA strain, particularly in the context of individuals with weakened immune systems (see paragraph 3.1.1). In the mean time, MVA has developed into what the authors of document D4 call the "gold standard" of recombinant vaccinia viruses (D4, abstract), and it thus seems obvious that a person skilled in the art would select MVA for the expression of MSP-1 or corresponding fragments. The advantages of the MVA strain as opposed to plasmid DNA or a wild-type vaccinia virus are also already known from document D3 (see paragraph 3.1.3).

4.4. Dependent claims 2-17 do not contain any features that, in combination with the features of any claim to which they refer back, meet the PCT requirements for novelty and inventive step. The reasons are as follows:

4.4.1. Because the present application does not describe any special and/or unexpected effects associated with their use, the MSP-1 proteins of isolate 3D7 and the FCB1 strain used in the present application are considered merely to be among several obvious possibilities from which a person skilled in the art would choose according to the circumstances in order to solve the problem of interest, without thereby exercising inventive skill.

4.4.2. The fragments of the MSP-1 protein that are mentioned in claim 3 are known in the prior art (D2; see paragraph 3.1.2) and it therefore seems obvious to use them to produce a recombinant vaccinia virus based on MVA. Since the subject matter of claim 3 does not appear to involve an inventive step, it does not satisfy the requirements of PCT Article 33(3).

4.4.3. As explained above (see paragraph 3.1.1), document D1 already describes MSA-1 fragments that are under the control of a promoter and are inserted into a vaccinia virus. Moreover, said fragments include signal sequences that lead to the secretion or membrane anchoring of the corresponding peptide. Consequently, the subject matter of claims 4 and 6-10 cannot be considered inventive within the meaning of PCT Article 33(3).

- 4.4.4. Since document D5 has already disclosed a method for producing an expressible DNA sequence with an AT content that is reduced with respect to the naturally occurring sequence (page 3, lines 51-53; page 4, lines 38-42, lines 55-58; page 6, lines 7-12; claims 3 and 36) and that is thereby stabilized, it is assumed that in order to solve the present problem, namely the expression of an AT-rich sequence, a person skilled in the art would apply the technical knowledge provided in the prior art to this specific issue and in this way arrive at the solution proposed in claim 5, without thereby exercising inventive skill.
- 4.4.5. Furthermore, since document D1 discloses a method for producing the recombinant vaccinia virus, it is also not possible to acknowledge an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3) for the subject matter of claims 11 and 12.
- 4.4.6. The recombinant vaccinia viruses according to D1 were used to immunize mice and rabbits (see paragraph 3.1.1). Therefore, the subject matter of claims 13-17 also fails to satisfy the requirements of PCT Article 33(3).
- 4.5. In view of the arguments presented above, it can be said in conclusion that claims 1-17 do not appear to involve an inventive step and that said claims therefore do not satisfy the requirements of PCT Article 33(1).
- 4.6. The PCT Contracting States do not have uniform criteria for assessing the industrial applicability of claims 16 and 17 in their present form.

Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognize the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it may, however, allow claims to the first medical application of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical application.

5. **CLARITY** (PCT Article 6)

- 5.1. It is not clear from the description (page 6, final paragraph to page 7, second paragraph) whether or not the designations "3D7" and "FCB-1", which are used in claim 2 for the corresponding vaccinia virus strains, are generally recognized in the technical field. Therefore, they do not appear to satisfy the requirements of PCT Rule 10.1(e)).